KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUANXOL® DEPOT 20 mg/ml IM enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde: 1 ml'lik ampul, 20 mg flupentiksol dekanoat içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz veya hafif sarımsı renkte, partikül içermeyen bir yağdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Şizofreni ve özellikle apati, enerji yoksunluğu, duygudurumunda çökme, içine kapanma ile giden halüsinasyonlar, hezeyanlar ve düşünce bozuklukları gibi semptomlarla seyreden psikozların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:
Doz ve enjeksiyonlar arasındaki süre; en az yan etkiyle psikotik semptomların maksimum şekilde önlenmesi amacıyla her hasta için bireysel olarak ayarlanmalıdır.

İdame tedavisinde, doz aralığı yanıta bağlı olarak iki ila dört haftalık aralıklarla genellikle 20-40 mg (1-2 ml) şeklindedir. Bazı hastalar daha fazla doza veya dozlar arasında daha kısa süre uygulanmasına ihtiyaç duyabilir. Sedasyon gereken hastalar ve daha yüksek dozlara ihtiyaç duyan hastalar için flupentiksol dekanoat 20 mg/ml uygun değildir.
2 ml'yi aşan enjeksiyon miktarları iki enjeksiyon yeri arasında paylaştırılmalıdır.
Hastalığın alevlenmesi veya akut yinelemesi durumunda, iki haftada bir olmak üzere 400 mg'a kadar (ya da çok ender durumlarda kısa bir süre için haftada bir) tek bir enjeksiyon gerekebilir.

Şiddetli psikotik semptomların konsantre enjeksiyon çözeltileri ile kontrol altına alınması genellikle 4 ila 6 ayda gerçekleşir ve idamesi için kademeli olarak düşük dozlara geçilebilir.

Oral flupentiksolden flupentiksol dekanoatla idame tedavisine geçerken şu kurallara uyulmalıdır:

Günlük x mg oral doz = 4x mg dekanoat, her 2 haftada bir.

Günlük x mg oral doz = 8x mg dekanoat, her 4 haftada bir.

Oral flupentiksol, ilk enjeksiyondan sonraki ilk hafta içinde dozu azaltılarak kesilmelidir.

Diğer depo preparatlarından geçiş yapan hastalara; 25 mg flufenazin dekanoat, 200 mg zuklopentiksol dekanoat veya 50 mg haloperidol dekanoata eşdeğer olarak 40 mg flupentiksol dekanoat dozu verilmelidir.

Flupentiksol dekanoatın takip eden dozları ve enjeksiyonlar arasındaki zaman dilimi hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:
Flupentiksol dekanoat, gluteal bölgenin üst dış kadranına kas içi enjeksiyonla uygulanır. 2 ml'yi aşan enjeksiyon hacimleri iki enjeksiyon alanı arasında paylaştırılmalıdır. Lokal tolerabilitesi iyidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Flupentiksol dekanoat, böbrek işlevi azalmış hastalara olağan dozlarda verilebilir.

Karaciğer yetmezliği:
Doza dikkat edilmeli ve mümkünse serum seviyesi izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:
Klinik tecrübe olmadığından flupentiksol dekanoatın çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar en düşük tedavi dozunu almalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (6.1'e bakınız).
Elektrokonvülsif tedavi (EKT) veya hastanede yatmayı gerektiren şiddetli depresyon, coşkulu aşırı aktif veya manik dönemlerin olması.

Dolaşım yetersizliğinin sebep olduğu kollaps, herhangi bir sebepten (mesela alkol, barbitürat veya opiat zehirlenmesi) bilincin baskılanması, koma durumları.
Uyarılabilir durumdaki veya ajite olmuş hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer hastalığı, kardiyak hastalığı veya aritmisi olan hastalar; ilerlemiş solunum hastalığı; renal bozukluğu; epilepsisi (ve alkol kesilmesi veya beyin hasarı gibi epilepsiye yatkınlık oluşturabilecek durumlar); Parkinson hastalığı; dar açılı glokom; prostat büyümesi; hipotiroidi; hipertiroidi; myasthenia gravis hastalığı; feokromositoması olan hastalar ve tioksantanlar veya diğer antipsikotiklere aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Özellikle yaşlılar sedasyon, hipotansiyon, konfüzyon ve sıcaklık değişimleri gibi yan etkileri gösterme eğilimleri nedeniyle yakın gözetim altında tutulmayı gerektirirler.

Nöroleptik malign sendrom (hipertermi, kas rijiditesi, dalgalı bilinç durumu, otonom sinir sistemi instabilitesi) gelişme olasılığı her nöroleptikte vardır. Bu risk, daha kuvvetli ilaçlarda daha fazla olabilir. Ölümle sonuçlanan vakalar arasında geçmişinde organik beyin sendromu, zeka geriliği, opiat ve alkol bağımlılığı olan hastalar daha fazladır.

Tedavi: Nöroleptiğin kesilmesi. Semptomatik tedavi ve genel destekleyici önlemlerin kullanılması.
Dantrolen ve bromokriptin uygulanması yararlı olabilir.
Semptomlar, oral nöroleptikler kesildikten sonra bir haftadan fazla ve depo formları kesildikten sonra daha da uzun sürebilir.

Nadiren trombositopeni gibi kan diskrazileri bildirilmiştir. Eğer hasta ısrarlı enfeksiyon belirtileri gösteriyorsa kan sayımı yapılmalıdır.

Diğer nöroleptikler gibi flupentiksol dekanoat, organik beyin sendromu, konvülsiyon ve ileri hepatik hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Aktive edici etkisi nedeniyle, uyarılabilecek durumdaki veya aşırı aktif hastalarda düşük dozaj aralığındaki flupentiksol dekanoat önerilmez.

Diğer psikotroplar için geçerli olduğu gibi flupentiksol, insülin ve glukoz seviyelerini değiştirebilir. Bu nedenle, diyabetik hastalarda antidiyabetik tedavinin ayarlanması gerekebilir.

Özellikle yüksek dozlarda uzun dönemli tedavideki hastalar dikkatle izlenmeli ve idame dozunun düşürmesine gerek olup olmadığı kararı periyodik olarak gözden geçirilmelidir.

Antipsikotikler terapötik sınıfına dahil olan diğer ilaçlar gibi flupentiksol dekanoat da QT uzamasına neden olabilir. İnatçı QT aralığı uzaması malign aritmi riskini artırabilir. Bu nedenle, duyarlı bireylerde (hipokalemi, hipomagnezemi veya genetik yatkınlığı olanlar) ve QT uzaması, belirgin bradikardi (dakikada <50 atım), yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kompanse olmayan kalp yetmezliği veya kardiyak aritmi gibi kardiyovasküler bozukluk hikayesi olan hastalarda flupentiksol dekanoat dikkatle kullanılmalıdır. Diğer antipsikotiklerle eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Antipsikotik ilaçlar ile venöz tromboembolizm vakaları bildirilmiştir. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla VTE için kazanılmış risk faktörleri bulunduğundan, VTE için tüm olası risk faktörleri flupentiksol dekanoat ile tedavi öncesi ve sırasında tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

Flupentiksol dekonatın dahil olduğu antipsikotikler ile lökopeni, nötropeni ve agranülositozis bildirilmiştir.

Uzun etkili depo antipsikotikler, gerekli olabileceği durumlarda vücuttan hızlıca atılamadıkları için, miyelosupresif potansiyeli olduğu bilinen diğer ilaçlar ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Yaşlı hastalar

Demansı olan yaşlı kişilerde mortalite artışı Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçların demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Riskin kesin boyutu hakkında bir tahmin vermek için yeterli veri mevcut değildir ve artan riskin nedeni bilinmemektedir. Flupentiksol, demansla ilişkili davranış bozuklukları tedavisinde ruhsatlı değildir.

Serebrovasküler
Randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bazı atipik antipsikotikleri kullanan demansı olan popülasyonda serebrovasküler advers olay riskinin yaklaşık 3 kat artış gösterdiği gözlenmiştir. Bu risk artışının mekanizması bilinmemektedir. Diğer antipsikotikler ile ve diğer hasta popülasyonlarında da risk artışı göz ardı edilemez. Flupentiksol dekanoat, inme riski taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kullanımda önlem gerektiren kombinasyonlar:
Flupentiksol dekanoat, alkolün sedatif etkisini ve barbitüratlarla diğer merkezi sinir sistemi ilaçlarının etkilerini artırabilir. Flupentiksol, genel anestezikler ve antikoagülanların etkisini artırabilir ve nöromuskuler bloke edici ajanların etkisini uzatabilir.

Nöroleptikler antihipertansif ilaçların etkilerini artırabilir veya azaltabilir. Guanetidin ve benzer etkili maddelerin antihipertansif etkisini azaltır.

Nöroleptiklerin lityum veya sibutramin ile beraber kullanımı nörotoksisite riskini artırır.

Trisiklik antidepresanlar ve nöroleptikler karşılıklı olarak birbirlerinin metabolizmasını inhibe ederler.

Flupentiksol dekanoat, levodopa ve adrenerjik ilaçların etkilerini azaltabilir, antikolvülsanların etkisini değiştirebilir.
Antikolinerjik özellikli atropin veya diğer ilaçların antikolinerjik etkilerini artırabilir.

Metoklopramid ve piperazinin beraber kullanımı ekstrapiramidal bozukluk riskini artırır.
Antipsikotikler, kinidinin kardiyak depresan etkilerini; kortikosteroidlerin ve digoksinin emilimini artırabilir. Hidralazin ve alfa-blokörler (örn. doksazosin) veya metildopa gibi vazodilatör antihipertasif ajanların hipotansif etkilerini artırabilir.

Antipsikotik tedaviye bağlı QT aralığı uzamaları, QT aralığını belirgin şekilde uzattığı bilinen diğer ilaçların eş zamanlı uygulamasıyla daha da şiddetlenebilir. Bu ilaçların eş zamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bununla ilgili sınıflar aşağıdakileri içermektedir:
- sınıf Ia ve III antiaritmikler (örn. kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
- bazı antipsikotikler (örn. tiyoridazin)
- bazı makrolidler (örn. eritromisin)
- bazı antihistaminikler (örn. terfenadin, astemizol)
- bazı kinolon antibiyotikleri (örn. gatifloksasin, moksifloksasin)

Yukarıdaki liste kapsamlı değildir ve QT aralığını önemli derecede uzattığı bilinen diğer

ilaçlardan da (örn. sisaprid, lityum) kaçınılmalıdır.

Tiyazid diüretikleri gibi elektrolit dengesini bozduğu (hipokalemi) bilinen ilaçlar ile flupentiksol dekanoat plazma konsantrasyonunu artırdığı bilinen ilaçlar, QT uzaması ve malign aritmi riskini artıracağından dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi ‘C’dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hastalar flupentiksol tedavisi sırasında hamile kalırlarsa veya hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler.

Güvenlilik verilerine dayanarak, flupentiksol ve oral kontraseptif kullanımı arasında bir etkileşim olduğuna ilişkin bir gösterge yoktur. Kontraseptifler ile flupentiksol arasındaki olası etkileşim için bir araştırma yapılmamıştır. Mevcut bilgiye göre, flupentiksol ve oral kontraseptif kullanımı arasında bir etkileşim olduğu söylenemez.

Gebelik dönemi
FLUANXOL’ün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Flupentiksol dekanoat, hasta için beklenen yararları fetüs için olan teorik risklerine ağır basmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
FLUANXOL DEPOT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu nedenle, yeni doğanlar dikkatle izlenmelidir.

Laktasyon dönemi
Flupentiksol anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunduğundan, terapötik dozlarda kullanıldığında bebeği etkilemesi beklenmese de önerilmez. Bebek tarafından alınan doz, vücut ağırlığına bağlı anne dozunun (mg/kg) % 0.5’inden daha azdır. Klinik açıdan önemli ise flupentiksol dekanoat tedavisi sırasında emzirmeye devam edilebilir, ancak özellikle doğumdan sonraki ilk 4 hafta bebeğin gözlemlenmesi önerilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FLUANXOL DEPOT düşük-orta doz aralığında sedatif olmayan bir ilaçtır (2. haftada 100 mg’a kadar).

Ancak, psikotrop ilaç tedavisi gören hastaların genel dikkat ve konsantrasyon seviyelerinde biraz bozukluk görülebilir. Bu nedenle, araba veya diğer makineleri kullanma yeteneklerinin bozulabileceği hakkında uyarılmaları gerekir.
Hastalarda görme bulanıklığı gelişirse araç kullanmamalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Flupentiksol ile tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden hemen sonra, intihar düşüncesi ve intihar davranışı sergileyen vakalar bildirilmiştir.
İstenmeyen etkilerin çoğu doza bağımlıdır. Bu etkilerin sıklığı ve şiddeti tedavinin erken evresinde daha çok görülür ve tedavinin devamında azalır.

Özellikle enjeksiyon sonrası ilk birkaç gün ve tedavinin erken evresinde ekstrapiramidal reaksiyonlar meydana gelebilir. Çoğu durumda bu yan etkiler, dozun azaltılması ve/veya antiparkinson ilaçların kullanılmasıyla tatmin edici derecede kontrol altına alınabilir. Antiparkinson ilaçların rutin olarak profilaktik kullanımı önerilmez. Antiparkinson ilaçlar tardif diskineziyi azaltmaz, hatta alevlendirebilir. Dozun azaltılması veya mümkünse, flupentiksol tedavisinin sonlandırılması önerilir. İnatçı akatizide, bir benzodiazepin veya propranolol uygulanması yararlı olabilir.

Sıklıklar literatür ve spontan bildirimlerden alınmıştır. Sıklıklar şu şekilde ifade edilmiştir:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10000 ila < 1/1000); çok seyrek (< 1/10000), veya bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Trombositopeni, nötropeni, lökopeni, agranulositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Hipersensitivite, anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları
Seyrek: Hiperprolaktinemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: İştah artışı, kilo artışı
Yaygın olmayan: İştah kaybı
Seyrek: Hiperglisemi, glukoz toleransında bozulma

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Uykusuzluk, depresyon, sinirlilik, ajitasyon, libido azalması
Yaygın olmayan: Kafa karışıklığı hali
Bilinmiyor: İntihar düşüncesi, intihar davranışı*

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Somnolans, akatizi, hiperkinezi, hipokinezi
Yaygın: Tremor, distoni, sersemlik, baş ağrısı, dikkat dağınıklığı
Yaygın olmayan-seyrek: Tardif diskinezi, diskinezi, parkinsonizm, konuşma bozukluğu, konvülsiyon
Çok seyrek: Nöroleptik malign sendrom

Göz hastalıkları
Yaygın: Akomodasyon bozukluğu, görme anomalileri
Yaygın olmayan: Okülojirasyon (gözün dairesel hareketi)

Kardiyak hastalıkları
Yaygın: Taşikardi, çarpıntı
Seyrek: Elektrokardiyogramda QT uzaması

Vasküler hastalıkları
Yaygın olmayan: Hipotansiyon, sıcak basması
Çok seyrek: Venöz tromboembolizm

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Dispne

Gastrointestinal hastalıkları
Çok yaygın: Ağız kuruluğu
Yaygın: Tükürük salgısında artış, kabızlık, kusma, dispepsi, ishal
Yaygın olmayan: Karın ağrısı, mide bulantısı, gaz

Hepato-bilier hastalıkları
Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testi sonucunda anormallik
Çok seyrek: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Hiperhidroz, kaşıntı
Yaygın olmayan: Döküntü, fotosensitivite reaksiyonu, dermatit

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Miyalji
Yaygın olmayan: Kas rijiditesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: İşeme bozuklukları, idrar tutukluğu

Gebelik, purperiyum durumları ve perinatal hastalıkları
Bilinmiyor: Neonatal yoksunluk sendromu (bkz. Bölüm 4.6)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Boşalma bozukluğu, erektil disfonksiyon
Seyrek: Jinekomasti, galaktore, amenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Asteni, yorgunluk

*Flupentiksol tedavisi sırasında veya tedavinin kesilmesinin erken safhalarında intihar düşüncesi ve intihar davranışı vakaları bildirilmiştir.

Antipsikotikler terapötik grubuna dahil olan diğer ilaçlarda olduğu gibi flupentiksol dekanoat için de seyrek olarak, QT uzaması, ventriküler aritmi–ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, Torsade de Pointes ve açıklanamayan ani ölüm vakaları rapor edilmiştir (Bkz bölüm 4.4).
Flupentiksol dekanoatın aniden kesilmesi, kesilme semptomlarına neden olabilir. En yaygın belirtiler bulantı, kusma, anoreksi, ishal, rinore, terleme, miyalji, parestezi, uykusuzluk, huzursuzluk, anksiyete ve ajitasyondur. Hastalar ayrıca vertigo, birbirini takip eden sıcaklık ve soğukluk hissi ve tremor yaşayabilir. Belirtiler genellikle ilacı bıraktıktan sonra 1. ila 4. günler arasında başlar ve 7 ila 14 gün içinde azalır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 2183599).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Uygulama yolu sebebiyle, doz aşımı belirtilerinin oluşması beklenmez.

Belirtiler:
Somnolans, koma, hareket bozuklukları, konvülziyonlar, şok, hipertermi veya hipotermi.

Kalbi etkilediği bilinen ilaçlarla birlikte aşırı dozda alındığında elektrokardiyografide değişiklikler, QT uzaması, Torsade de Pointes, kardiyak arrest ve ventriküler aritmi rapor edilmiştir.

Tedavi:
Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Solunum ve kardiyovasküler sistemleri destekleyici önlemler alınmalıdır. Kan basıncı daha da düşebileceğinden epinefrin (adrenalin) kullanılmamalıdır. Konvülziyonlar diazepam ile ve ekstrapiramidal semptomlar biperiden ile tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu:
Nöroleptikler (antipsikotikler)
ATC-kodu: N05AF01

Etki mekanizması:
Flupentiksol, tioksanten grubundan bir nöroleptiktir.

Nöroleptiklerin antipsikotik etkisi dopamin reseptörlerini bloke etmeleriyle ilintilidir, ayrıca 5-HT (5-hidroksitriptamin) reseptörlerini bloke ederek bu etkiye katkıda bulunmaları da olasıdır. Flufenazin *in vivo* olarak hemen hemen yalnızca dopamin D_2 reseptörleri için selektifken, flupentiksol *in vitro* ve *in vivo* olarak her iki dopamin D_1 ve D_2 reseptörüne karşı yüksek afinite gösterir. Atipik antipsikotik olan klozapin de flupentiksol gibi hem *in vitro* hem

de *in vivo* olarak D_1 ve D_2 reseptörlerine eşit afinite göstermektedir.

Flupentiksol, klorprotiksenden, yüksek doz fenotiazinlerden ve klozapinden daha az olmakla birlikte, α_1-adrenoreseptörlere ve 5-HT_2 reseptörlerine yüksek afinite gösterir, ancak kolinerjik muskarinik reseptörlere afinitesi yoktur. Antihistaminerjik özellikleri çok azdır, α_2-adrenoreseptör bloke edici etkisi ise hiç yoktur.

Flupentiksolün nöroleptik (dopamin reseptörlerini bloke edici) aktivite açısından yapılan bütün davranış çalışmalarında, güçlü bir nöroleptik olduğu kanıtlanmıştır. *İn vivo* test modellerinde, D_2 dopamin bağlanma yerlerine *in vitro* afinitesi ile günlük ortalama oral antipsikotik dozları arasında korelasyon saptanmıştır.

Sıçanlarda görülen perioral hareketler D_1 reseptör stimülasyonuna veya D_2 reseptör blokajına bağlıdır. Bu hareketler flupentiksol ile engellenebilir. Benzer olarak, maymunlar üzerinde yapılan araştırmalar oral hiperkinezinin daha çok D_1 reseptör stimülasyonu ile ilgili olduğunu ve daha az ölçüde de D_2 reseptör süpersensitivitesi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bu buluş, insanlarda da benzer etkiden, yani, diskineziden, D_1 aktivasyonunun sorumlu olabileceği düşüncesini doğurmaktadır. Bu nedenle, D_1 reseptörlerinin blokajının avantaj olduğu düşünülebilir.

Diğer çoğu nöroleptikler gibi, flupentiksol de doza-bağımlı olarak serum prolaktin seviyesini artırır.

Farmakolojik çalışmalar, yağdaki flupentiksol dekanoatın nöroleptik etkisinin uzun olduğunu ve depo preparatıyla uzun bir süre boyunca belirli bir etkiyi korumak için gerekli ilaç miktarının, oral kullanılan günlük flupentiksol miktarından çok daha az olduğunu açıkça göstermiştir. Farelerde barbitüratla oluşturulan uyku süresinde çok hafif ve kısa süreli bir artma ancak yüksek dozlar ile gösterilebilmiştir. Bu nedenle, depo formu uygulanan hastalarda anestezik maddelerle belirgin bir etkileşim olasılığı beklenmez.

Klinik etkililik:
Klinikte flupentiksol dekanoat, kronik psikotik hastaların idame tedavisinde kullanılır. Antipsikotik etki artan dozla artar. Düşük-orta dozlarla (<100 mg/2 hafta) flupentiksol dekanoat sedatif olmamakla birlikte, daha yüksek dozlara bağlı olarak spesifik olmayan sedasyon beklenebilir.

Flupentiksol dekanoat özellikle apatetik, içine kapanmış, depresif ve motivasyonu düşük hastaların tedavisinde yararlıdır.

Flupentiksol dekanoat, özellikle, kendilerine reçete edilen oral ilaçları alacaklarına güvenilmeyen hastaların sürekli tedavisine olanak verir. Bu sayede flupentiksol dekanoat, oral yolla ilaç alan hastalarda tedavi uyumsuzluğu sebebiyle oluşan sık relapsları da önler.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler:
<u>Emilim:</u>
Flupentiksolün dekanoik asitle esterifikasyonu sonrası, flupentiksol oldukça lipofilik bir madde olan flupentiksol dekanoata dönüştürülmüştür. Yağda çözündüğünde ve kas içine enjekte edildiğinde, ester yağdan vücudun sıvı fazına oldukça yavaş bir şekilde difüze olur ve hızla hidroliz olarak aktif flupentiksolü açığa çıkarır.

Kas içine uygulanmayı takiben en yüksek serum konsantrasyonuna, 3-7 günlük sürede ulaşılır. Tahmini 3 haftalık yarılanma ömrüyle (depodan salıverilmeyi yansıtır) birlikte, yaklaşık 3 aylık tekrarlanan doz sonrasında kararlı duruma erişilir.

Dağılım:
Görünür dağılım hacmi $(V_d)_\beta$ yaklaşık 14.1 L/kg'dir.
Plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık % 99'dur.

Biyotransformasyon:
Flupentiksol metabolizması üç ana yol üzerinden gerçekleşir: sülfoksidasyon, yan zincir N-dealkilasyonu ve glukuronik asit konjügasyonu. Metabolitlerinin psikofarmakolojik aktivitesi yoktur. Flupentiksol beyin ve diğer dokularda metabolitlerinden daha aktiftir.

Eliminasyon:
Flupentiksolün eliminasyon yarılanma ömrü ($T_{1/2\beta}$) yaklaşık 35 saattir ve ortalama sistemik klerensi (Kl_s) yaklaşık 0.29 L/dakikadır.

Flupentiksol genellikle feçesle ve bir kısmı da idrarla atılır. İnsanlara trityumla işaretli flupentiksol verildiğinde, eliminasyon tablosu feçes ile atılan miktarın idrara oranla yaklaşık 4 kez fazla olduğunu göstermiştir.

Emziren annelerde flupentiksol anne sütüyle az miktarda atılır. Kadınlarda süt konsantrasyonu/serum konsantrasyonu oranı yaklaşık 1.3'dür.

Doğrusallık:
Kinetiği doğrusaldır. Her iki haftada bir uygulanan 40 mg flupentiksol dekanoat dozuna karşı gelen enjeksiyon öncesi ortalama kararlı durum serum konsantrasyonu yaklaşık 6 nmol/L'dir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlı hastalar:
Yaşlı hastalarda farmakokinetik araştırmalar yapılmamıştır. Ancak, ilgili tiyoksanten ilaç olan zuklopentiksol için bildirilen farmakokinetik parametreler hastaların yaşından oldukça bağımsızdır.

Azalmış böbrek işlevi:
Yukarıda verilen eliminasyon özellikleri göz önüne alındığında, azalmış böbrek işlevinin ana ilacın serum seviyeleri üzerinde çok fazla etkisi olmadığı farz edilebilir.

Azalmış karaciğer işlevi:
Veri yoktur.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:
Hastalık şiddeti hafif-orta olan şizofreni hastalarında idame tedavisi için, 1-3 ng/ml (2-8 nmol/L) enjeksiyon öncesi serum (plazma) konsantrasyonu ve maks/min dalgalanma < 2.5 önerilir.
Farmakokinetik olarak, 40 mg/2 hafta flupentiksol dekanoat dozu, günlük 10 mg flupentiksol oral dozuna eşdeğerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:
Flupentiksolün akut toksisitesi düşüktür.

Kronik toksisite:
Yapılan kronik toksisite çalışmalarında, flupentiksolün terapötik kullanımına ilişkin endişe verici bulgulara rastlanmamıştır.

Üreme toksisitesi:
Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir.

Sıçanlarda yapılan fertilite çalışmalarında, flupentiksol dişi sıçanların gebelik oranını hafif etkilemiştir. Etkiler klinik kullanım sırasında uygulanan dozu aşan dozlarda görülmüştür.
Fareler, sıçanlar ve tavşanlarda yapılan hayvan üreme çalışmaları teratojenik etkilere dair kanıt göstermemiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda maternal toksisite ile ilişkili dozlarda implantasyon sonrası kayıpta artış/artmış emilim oranları veya nadiren düşükler açısından embriyotoksik etkiler görülmüştür.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Flupentiksol dahil, konvansiyonel antipsikotiklerin prolaktin seviyesine etkisi olduğu (fertiliteyi olumsuz etkileyecek prolaktin seviyesinde artış) bilinmektedir. İnsanlarda hiperprolaktinemi, galaktore, amenore, libido azalması, erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozukluğu gibi advers olaylar rapor edilmiştir (bkz. 4.8). Bu olayların kadın ve/veya erkek cinsel işlevi ve fertilitesi üzerine olumsuz etkisi olabilir.
Eğer klinik olarak anlamlı hiperprolaktinemi, galaktore, amenore veya cinsel işlev bozukluğu oluşursa, doz ayarlaması (eğer mümkünse) veya ilacın sonlandırılması göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi sonlandırıldığında etkiler geri dönüşümlüdür.

Karsinojenisite:
Flupentiksolün karsinojenik potansiyeli yoktur.

Lokal toksisite:
Lokal tolerans iyidir. Genel olarak nöroleptiklerin sulu çözeltilerinin enjeksiyonundan sonra lokal kas harabiyeti görülmesine karşınflupentiksol dekanoatın yağlı çözeltilerinin tavşanlara intramüsküler olarak verilmesinden sonra, sadece çok hafif bir kanama ve ödem görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Orta zincirli trigliseridler.

6.2. Geçimsizlikler
Flupentiksol dekanoat, taşıyıcı olarak susam yağı içeren depo formülasyonlarıyla karıştırılmamalıdır. Aksi takdirde karıştırılan preparatların farmakokinetik özellikleri değişir.

6.3. Raf ömrü
48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Ampulleri ışıktan korumak için karton dış ambalaj içerisinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
1 ml'lik 1 ampullük (renksiz tip I cam ampül) kutularda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller " Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Lundbeck İlaç Tic. Ltd. Şti.
FSM Mah. Poligon Cad. Buyaka 2 Sitesi No:8 1.Blok Kat:7
34771 Ümraniye / İstanbul
Tel: 0216 5389600
Faks: 0216 5389639

8. RUHSAT NUMARASI
106/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 14.12.1999
Ruhsat yenileme tarihi: 15.10.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
05.06.2015